

образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: тезисы докладов. – г. Казань, 2007. – С. 25 .

На правах рукописи

11. **Андряшин В.В.** Исследование взаимодействия фосфорилированных метиленихинонов с фосфорными нуклеофилами/ В.В. Андряшин, М.С. Бондарь// Итоговая научно-образовательная конференция студентов Казанского государственного университета 2007 года: сборник тезисов / Казан. Гос. Ун-т. – Казань: Изд-во Казан. Ун-та, 2007. – С. 55.

12. **Андряшин В.В.** / Синтез фосфорных илидов на основе третичных фосфинов и фосфорилированных метиленихинонов. / Андряшин В.В. // Материалы докладов XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» / Отв. ред. И.А. Алешковский, П.Н. Костылев, А.И. Андреев. [Электронный ресурс] — М.: Издательство МГУ, 2009. [Адрес ресурса в сети интернет: <http://www.lomonosov-msu.ru/rus/event/1/>]

13. **Андряшин В.В.** Изучение взаимодействия фосфорилированных метиленихинонов с фосфорными нуклеофилами/ В.В. Андряшин, Ю.В. Бахтиярова, В.И. Галкин// IX Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: тезисы докладов. – г. Казань, 2009. – С. 12.

14. **Андряшин В.В.** Синтез, строение и реакционная способность фосфорилированных метиленихинонов/ В.В. Андряшин, Ю.В. Бахтиярова, Д.Б. Криволапов, О.Н. Катаева, В.И. Галкин, И.В. Галкина// X Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: тезисы докладов. – г. Казань, 2011. – С. 9.

15. **Andriyashin V.V.** Synthesis, structure and biological activity of quaternary phosphonium salts on the basis of steric substituted phenols/ V.V. Andriyashin, Yu.V. Bakhtiarova, I.V. Galkina, V.I. Galkin// International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds. – Kazan, 2011. – p. 363.

16. Cherkasov R.A. Synthesis and antibacterial activities of phosphonium salts on basis of triphenylphosphine and 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl bromide/ Cherkasov R.A., Bakhtiarova Y.V., **Andriashin V.V.**, Galkina I.V., Galkin V.I. // ICPC-2012, 19th Int. Conf. on Phosphorus. Book of Abstracts. - Rotterdam, The Netherlands, 2012. - P.23.

Андряшин Виталий Владимирович

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-МЕТИЛ-2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань – 2013

Работа выполнена в Химическом институте им. А. М. Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет".

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент кафедры химического образования ФГАОУ ВПО К(П)ФУ Бахтиярова Юлия Валерьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГАОУ ВПО К(П)ФУ Стойков Иван Иванович

доктор химических наук, профессор кафедры технологии переработки полимеров и композиционных материалов ФГБОУ ВПО КНИТУ Кутырев Геннадий Андреевич

Ведущая организация Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Защита диссертации состоится "30 мая" 2013 года в 14:30 на заседании Диссертационного совета Д.212.081.03 по химическим наукам при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н. И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета. С авторефератом можно ознакомиться на сайте К(П)ФУ (www.kpfu.ru).

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская 18, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Научная часть.

Автореферат разослан ____ апреля 2013 года.

Учёный секретарь диссертационного совета кандидат химических наук, доцент

Кутырева М.П.

положительным решением по заявке на патент РФ и еще тремя зарегистрированными в 2012 году заявками на патенты РФ.

6. Установлено влияние заместителей у фосфонатного атома фосфора и количества фрагментов пространственно-затрудненного фенола на антиоксидантную ёмкость синтезированных соединений. При наличии метоксильных заместителей у фосфонатного атома фосфора антиоксидантная активность резко снижается по сравнению с исходным антиоксидантом – ионолом (2,6-ди-трет-бутилфенолом), тогда как феноксильные заместители у атома фосфора резко увеличивают антиоксидантную активность полученных веществ.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. **Андряшин В.В.** Синтез и строение четвертичных фосфониевых солей на основе фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов / В.В. Андряшин, Ю.В. Бахтиярова, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин, И.В. Галкина // Ж. орг. химии. - 2012. - Т.48, вып. 5. - С. 1603-1604.
2. **Андряшин В.В.** Синтез и строение четвертичных фосфониевых солей на основе 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенола / В.В. Андряшин, Ю.В. Бахтиярова, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин, И.В. Галкина // Ж. орг. химии. - 2012. - Т.48, вып. 5. - С. 1605-1606.
3. Bakhtiyarova Yu.V. New phosphorus ylides in reactions of tertiary phosphines with phosphorylated quinine methide./ Yu.V. Bakhtiyarova, M.S. Bondar, **V.V. Andriyashin**, O.N. Kataeva, I.V. Galkina, V.I. Galkin// Mendeleev Communications. - 2009.- V.19, N1.- P. 37-38.
4. Cherkasov R.A. Synthesis and antibacterial activities of phosphonium salts on basis of triphenylphosphine and 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl bromide/ Cherkasov R.A., Bakhtiarova Y.V., **Andriashin V.V.**, Galkina I.V., Galkin V.I. // Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related Elements. - 2012.- DOI:10.1080/10426507.2012.740694
5. Положительное решение от 23.01.2013 по заявке на патент РФ № 2012102449/15(003505) от 24.01.2012. Галкина И.В., **Андряшин В.В.**, Бахтиярова Ю.В., Шулаева М.П., Егорова С.Н., Поздеев О.К., Галкин В.И. Средство для лечения и дезинфекции на основе алкил, арил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)фосфоний бромидов и нитратов, обладающее активными бактерицидным, фунгицидным и антиоксидантным свойствами, а также термостойкостью, стойкостью к воздействию ПАВ и низкой токсичностью.
6. Бондарь М.С. Синтез и свойства фосфорного илида на основе метилдифенилфосфина и диметил-3,5-ди-трет-бутил-4-оксо-2,5-циклогексаденилиденметилфосфоната / М.С. Бондарь, **В.В. Андряшин**, Ю.В. Бахтиярова, И.В. Галкина, В.И. Галкин// XV Международная конференция по химии соединений фосфора (ICSPC-XV).- Санкт-Петербург, 2008. – С. 336.
7. Бондарь М.С. Синтез и свойства карбоксилатных фосфатаинов на основе третичных фосфинов и пропиоловой кислоты/ М.С. Бондарь, **В.В. Андряшин**, Ю.В. Бахтиярова, И.В. Галкина, В.И. Галкин // XV Международная конференция по химии соединений фосфора (ICSPC-XV).- Санкт-Петербург, 2008. – С. 337.
8. **Андряшин В.В.** Синтез и реакционная способность фосфорных илидов на основе третичных фосфинов и фосфорилированных метиленхинонов / В.В. Андряшин, В.И. Галкин// Итоговая научно-образовательная конференция студентов Казанского государственного университета 2008 года: сборник тезисов / Казан. Гос. Ун-т. – Казань: Изд-во Казан. Ун-та, 2008. – С. 64.
9. Бондарь М.С. Фосфорилированные метиленхиноны в реакциях 1,6-присоединения/ М.С. Бондарь, **В.В. Андряшин**, Ю.В. Бахтиярова // VI Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: тезисы докладов. Казань, 2006. – С. 20.
10. Бондарь М.С. О взаимодействии третичных фосфинов с диалкил-3,5-ди-трет-бутил-4-оксо-2,5-циклогексаденилиденметилфосфонатами/ М.С. Бондарь, **В.В. Андряшин**, Ю.В. Бахтиярова // VII Научная конференция молодых учёных, аспирантов и студентов научно-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время направленный синтез биологически активных веществ является одной из фундаментальных задач современной фармацевтической, медицинской, органической и элементоорганической химии. Более того, синтезируемые препараты нового поколения должны сочетать в себе такие свойства, как высокая эффективность, широкий спектр биологической активности по отношению к основным видам патогенной микрофлоры в сочетании с низкой токсичностью, отсутствием побочных эффектов, направленный транспорт к очагу инфекции. Одним из наиболее эффективных современных подходов в этом направлении является функционализация биоактивного соединения различными фармакофорными группами. В настоящем исследовании в качестве модифицируемых соединений выбраны пространственно-затруднённые фенолы – малотоксичные, легкодоступные соединения, обладающие выраженной биологической активностью.

Выбор данного класса соединений не случаен ввиду их широкого спектра полезных свойств и долгих лет применения в различных областях промышленности.

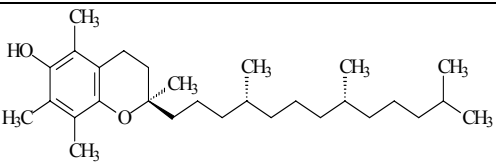
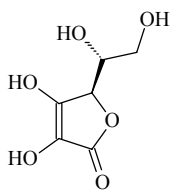
Так, разнообразная биологическая активность пространственно-затрудненных фенолов широко используется в медицине. Например, 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенол «Дибунол» - успешно применялся для лечения некоторых видов рака, лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек, а многофункциональный антиоксидант бис-[3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил]пропил]сульфид «Тиофан-М» нашел применение при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей, заболеваний печени, лёгких, сердечнососудистой системы, разрушениях костной ткани. Группа промышленных антиоксидантов с общим названием «Агидол» объединяет ряд пространственно-затрудненных фенолов различного строения, использующихся для стабилизации и улучшения качества полимерных материалов. Среди производных элементоорганических пространственно-затрудненных фенолов найдены соединения, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению синтеза и свойств производных 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутил-фенола, что связано с проявлением различных видов биологической активности, в зависимости от заместителей в α -положении пространственно-затрудненного фенола.

В то же время, приходится констатировать, что на сегодняшний день методы синтеза, а, главное, биологические свойства элементоорганических производных пространственно-затрудненных фенолов, изучены явно недостаточно.

Особенно это касается фосфорорганических производных, интерес к которым в последние годы проявляется во многих ведущих лабораториях мира. Это обусловлено, прежде всего, тем, что данные соединения представляют интерес как эффективные термо- и цветостабилизаторы полимеров. Если учесть, что фосфорорганические производные пространственно-затрудненных фенолов, при дальнейшей функционализации, могут приобретать широкий спектр биологической активности, то резко возрастающий в последнее время интерес к этому классу соединений становится вполне понятным и актуальным.

Настоящая диссертационная работа является продолжением проводимых в Казанском (Приволжском) федеральном университете исследований в области синтеза, изучения строения и реакционной способности пространственно-затрудненных фенолов. Следует отметить, что к началу данного исследования в нашей исследовательской группе уже были достигнуты определенные успехи в этой области и сформулированы некоторые основополагающие принципы их стабильности и реакционной способности. В этой связи весьма актуальной задачей являлось продолжение начатых исследований с расширением круга исходных соединений. Не менее актуальным являлось изучение биологической и антиоксидантной активности синтезированных соединений.

10	 α -токоферол	195 \pm 3	1.4
11	 Аскорбиновая кислота	185 \pm 4	2.2

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на антиоксидантную ёмкость синтезированных нами соединений влияет как количество фрагментов 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола, так и строение заместителей у атомов фосфора. При наличии метоксильных заместителей у фосфонатного атома фосфора антиоксидантная активность резко снижается по сравнению с исходным антиоксидантом – ионолом (2,6-ди-*трет*-бутилфенолом), тогда как фенокисильные заместители у атома фосфора резко увеличивают антиоксидантную активность полученных веществ. Наибольшую антиоксидантную ёмкость (в 4,3 раза большую, чем у исходного 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола) имеет соединение **47**, представленное под номером 9 в таблице 13, имеющее в своём строении два фрагмента пространственно-затрудненного фенола и два фосфонатных атома фосфора с фенокисильными заместителями. Соединения **9**, **10**, **37**, **44**, **46**, также проявили хорошую активность в сравнении с контрольными соединениями.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено комплексное экспериментальное исследование реакций третичных фосфинов и бисфосфинов с серией бромпроизводных пространственно-затрудненных фенолов и метиленхинонов. Продукты реакций – четвертичные фосфониевые соли и фосфорные илиды, содержащие в своей структуре как один, так и два различных атома фосфора выделены и охарактеризованы комплексом современных химических, физических и физико-химических методов исследования, в том числе и методом рентгеноструктурного анализа.
2. Реакцией ионного обмена впервые синтезированы четвертичные фосфониевые соли, на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, противоионом в которых служит нитрогруппа, связанная сильной водородной связью с фенольным гидроксилом.
3. В реакциях третичных фосфинов и бисфосфинов с фосфорилированными метиленхинонами впервые получена широкая серия стабильных фосфорных илидов, строение которых доказано комплексом физических методов исследования, включая метод РСА.
4. Разработан метод синтеза фосфорилированных пространственно-затруднённых фенолов с высшими алкильными (гексильными и децильными) заместителями у атома фосфора – потенциально биологически активных веществ.
5. В результате изучения биологической активности полученных соединений показано, что большая часть продуктов одновременно обладает антибактериальной и антимикотической активностью в отношении патогенной микрофлоры человека и животных. На основе некоторых из синтезированных соединений разработаны эффективные лекарственные препараты для ветеринарии, что защищено

Цель исследования

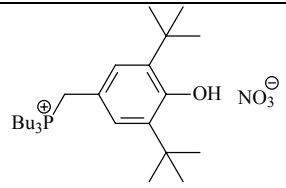
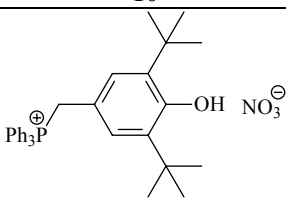
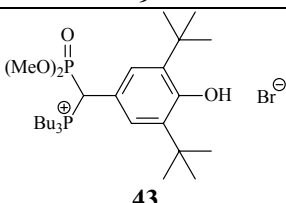
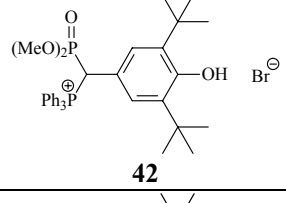
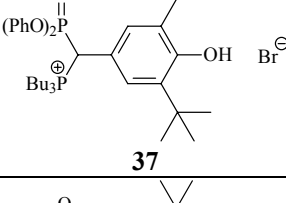
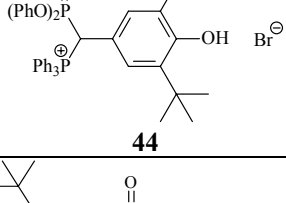
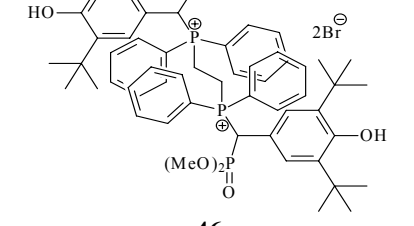
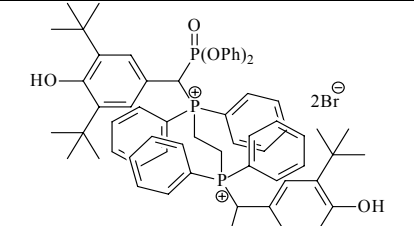
Основной целью диссертационной работы является направленный синтез новых биологически активных веществ посредством функционализации производных 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутил-фенола биогенными фосфорными нуклеофилами, изучение строения и биологической активности синтезированных соединений, разработка на их основе новых лекарственных препаратов для ветеринарии и медицины.

Для достижения поставленной цели необходимо было *решить следующие задачи*:

- Поиск новых классов физиологически активных ФОС на основе систематического исследования неизвестных ранее реакций фосфорилирования пространственно-затруднённых фенолов, а также фосфорилированных метиленхинонов серией третичных фосфинов и бисфосфинов. Разработка удобных методов синтеза. Изучение строения и биологической активности образующихся продуктов.
- Разработка эффективных методов синтеза четвертичных фосфониевых солей и фосфорных илидов на основе пространственно-затрудненных фенолов – потенциально биологически активных веществ. Получение широко ряда указанных соединений, изучение их строения, антибактериальной, антимикотической и антиоксидантной активности.
- На основе результатов проведенных исследований наработка лабораторных партий фармацевтических субстанций и проведение лабораторных и полевых испытаний новых отечественных лекарственных препаратов на основе синтезированных ФОС совместно со специалистами Казанского государственного медицинского университета, Казанской государственной медицинской академии, Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Научная новизна работы и выносимые на защиту положения состоят в следующем:

- Впервые проведено комплексное экспериментальное исследование реакций третичных фосфинов и бисфосфинов с серией бромопроизводных пространственно-затрудненных фенолов и метиленхинонов. Продукты реакций – четвертичные фосфониевые соли и фосфорные илиды, содержащие в своей структуре как один, так и два различных атома фосфора выделены и охарактеризованы комплексом современных химических, физических и физико-химических методов исследования, в том числе и методом рентгеноструктурного анализа.
- Впервые синтезированы четвертичные фосфониевые соли на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, противоионом в которых служит нитрат-анион, связанный сильной водородной связью с фенольным гидроксилом.
- Впервые получены стабильные фосфорные илиды на основе бисфосфинов и фосфорилированных метиленхинонов. Строение одного из них доказано методом РСА.
- Показано, что в реакции дегидрогалогенирования фосфониевой соли на основе трибутилфосфина образуется фенолятный бетаин, стабилизированный молекулой метилового спирта. Строение бетаина подтверждено методом РСА.
- Разработан удобный метод синтеза фосфорилированных пространственно-затруднённых фенолов с высшими алкильными заместителями у атома фосфора – потенциально биологически активных веществ.
- В результате изучения биологической активности полученных соединений показано, что большая часть продуктов одновременно с антиоксидантной обладает антибактериальной и антимикотической активностью в отношении патогенной микрофлоры.
- На основе некоторых из синтезированных соединений разработаны новые эффективные лекарственные препараты для ветеринарии, которые прошли лабораторные и расширенные полевые испытания.

2	 10	237±10	3.5
3	 9	278±5	1.6
4	 43	98.9±0.7	0.6
5	 42	143±3	1.5
6	 37	272±6	1.7
7	 44	286±6	1.8
8	 46	285±12	3.4
9	 47	685±15	1.7

Строение продуктов подтверждено методами ЯМР и ИК спектроскопии. Так, в ³¹P ЯМР спектрах всех полученных соединений фиксируются сигналы фосфонатного и фосфониевого атомов фосфора, а в ИК спектрах зафиксированы полосы поглощения гидроксильной и фосфорильной групп. В табл. 11 представлены основные характеристики синтезированных соединений.

Таблица 11. Характеристика синтезированных соединений 42-45

№	Соединение	Т.пл., °С	δ _P , м.д.	² J _{P-P} , Гц	Выход, %
42		145 (разл.)	17.98 23.47	10.35	80
43		240 (разл.)	19.93 34.09	4.87	87
44		238 (разл.)	8.17 23.42	13.67	78
45		229 (разл.)	9.77 34.35	7.80	88

Таким образом, изученный способ синтеза является простым и удобным методом получения четвертичных фосфониевых солей с двумя различными атомами фосфора.

4. Изучение антиоксидантной активности синтезированных соединений

Логичным продолжением исследования было изучение антиоксидантной активности некоторых соединений, проведенное совместно с к.х.н., доцентом кафедры аналитической химии Казанского федерального университета Г.К.Зияждиной.

Антиоксидантная активность определялась с помощью кулонометрического титрования электрогенирированным бромом.

Антиоксидантная ёмкость (АОЕ) выражается в количестве электричества, затраченного на титрование 1 Моля исследуемого соединения. Эксперимент проводился в 96% этаноле при 23 ± 2 °С. Результаты данного эксперимента представлены в таблице 13.

Таблица 12. Антиоксидантная ёмкость некоторых синтезированных соединений

№	Соединение	АОЕ, kC mol ⁻¹	S _r , %
1		159±3	1.8

Практическая значимость исследования состоит как в разработке методов синтеза неизвестных ранее биологически активных ФОС, так и в создании на их основе конкретных новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний животных, что защищено положительным решением по заявке на патент РФ и еще тремя зарегистрированными в 2012 году заявками на патенты РФ.

Личный вклад автора заключается в разработке новых методов направленного синтеза новых биологически активных веществ на основе пространственно-затруднённых фенолов, метиленхинонов и фосфорорганических соединений; идентификации новых полученных соединений и установлении их структуры; исследовании биологической активности синтезированных соединений; обобщении полученных результатов и анализе литературных данных. Большая часть экспериментальных результатов получена автором лично или при его непосредственном участии.

Апробация работы и публикации

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: на VI, VII, IX и X Научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, Россия, 2006, 2007, 2009, 2011), на XV и XIX Международных конференциях по химии соединений фосфора (ИССРС-XV, Санкт-Петербург, Россия, 2008 г., ИССРС – XIX, Роттердам, Нидерланды, 2012 г.), на XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2009 г.), на Международном конгрессе по органической химии, посвященному 150 летней годовщине теории строения органических соединений Бултерова, (Казань, Россия, 2011).

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и тезисы 11 докладов, получено 1 положительное решение о выдаче патента на изобретение.

Опубликованные работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем к.х.н., доцентом Ю.В. Бахтияровой. Д.х.н. профессор В.И. Галкин, д.х.н. профессор И.В. Галкина и д.х.н. профессор Р.А.Черкасов принимали участие в обсуждении результатов исследования. Д.х.н. О.Н. Катаева д.х.н., проф. И.А. Литвинов, д.х.н. А.Т. Губайдуллин и к.х.н. Д.Б. Криволапов проводили рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений. Коллеги из КГМА д.м.н. О.К. Поздеев и к.м.н., доцент М.П. Шулаева проводили микробиологические исследования синтезированных образцов. Под руководством д.х.н., профессора КГМУ С.Н. Егоровой были разработаны и приготовлены фармацевтические субстанции для дальнейших испытаний на животных в КГАВМ. Антиоксидантная активность синтезированных соединений определена к.х.н., доцентом Химического института им. А.М.Бултерова Г.К. Зияждиной. К.ф.-м.н., с.н.с. О.И. Гнездилов принимал участие в записи и интерпретации ЯМР спектров. К.х.н., н.с. В.Г. Сахибуллина записывала и интерпретировала ИК спектры синтезированных соединений.

Вся экспериментальная работа и основные выводы сделаны самим автором.

Автор выражает глубокую признательность всем принимавшим участие в настоящем исследовании за плодотворное сотрудничество.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 134 страницах компьютерного текста, содержит 13 таблиц, 34 рисунка и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитированной литературы (119 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов). В первой главе представлен обзор литературных данных по синтезу, строению и химическим свойствам пространственно-затруднённых фенолов. Кроме того, рассмотрены синтез и реакционная способность метиленхинонов. Во второй главе обсуждаются результаты собственного исследования в области синтеза, строения, реакционной способности и биологической активности фосфорсодержащих производных пространственно-затруднённых фенолов, среди которых: четвертичные фосфониевые соли на основе пространственно-

затрудненных фенолов, фосфорилированные фенолы и метиленихиноны, а также фосфорные илиды. Третья глава содержит описание проведенных синтетических экспериментов и спектральных исследований.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического Института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

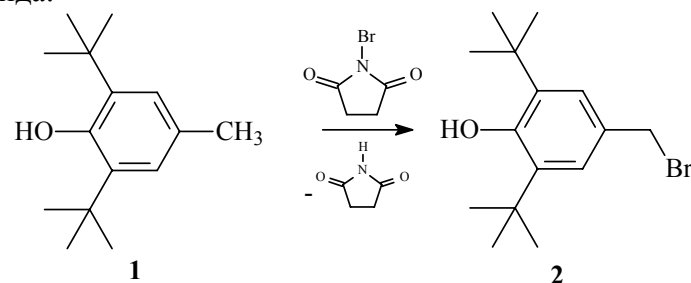
Введение в структуру пространственно-затрудненных фенолов фосфорорганических групп влияет не только на химические свойства образующихся продуктов, но и на их биологическую активность.

Известно, что четвертичные фосфониевые соли (ЧФС) обладают биологической активностью, в частности, данные соединения способны проявлять высокую бактерицидную и фунгицидную активность. С другой стороны, производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола обладают антиоксидантными свойствами. Поскольку, в повреждённой ткани усиливаются процессы образования свободных радикалов, что в свою очередь замедляет процесс восстановления ткани, нас заинтересовала возможность совместить полезные свойства данных соединений, синтезировав ЧФС, включающие фрагмент пространственно-затрудненного фенола. Такие фосфониевые соли, по нашему мнению, позволили бы не только бороться с патогенной микрофлорой, но и ускорять процессы регенерации повреждённых участков тканей.

1. Синтез и свойства четвертичных фосфониевых солей на основе пространственно-затрудненных фенолов.

1.1. Синтез четвертичных фосфониевых солей на основе пространственно-затрудненных фенолов.

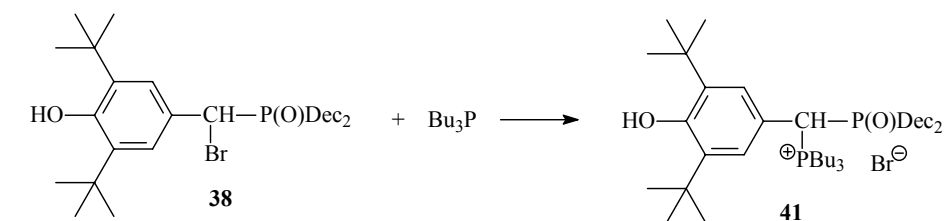
ЧФС, содержащие фрагмент 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола были получены в две стадии. Первой стадией синтеза четвертичных фосфониевых солей на основе пространственно-затрудненных фенолов явилось получение 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилбромида.



Строение полученного 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилбромида **2** было доказано методом ^1H ЯМР спектроскопии, а состав подтверждён элементным анализом.

Второй стадией синтеза фосфониевых солей **3-8** была кватернизация третичных фосфинов синтезированным бензилбромидом **2** в соответствии с приведенной ниже схемой 1.

Все полученные фосфониевые соли представляют собой бесцветные кристаллические или белые порошкообразные продукты с высокими температурами плавления. Строение полученных соединений подтверждено методом ^1H и ^{31}P ЯМР спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. В ^{31}P ЯМР спектрах всех полученных солей фиксируется один сигнал в фосфониевой области. В качестве примера на рисунке **1** представлен ^{31}P ЯМР спектр соединения **6**.



В реакции **38** с трибутилфосфином в эфире удаётся вырастить кристаллы, в спектре ^{31}P ЯМР которых наблюдаются два дублета с одинаковыми константами спин-спинового взаимодействия около 4 Гц в области 53.69 м.д. и 38.50 м.д., принадлежащие фосфиноксидному и фосфониевому атомам фосфора соответственно (рис. 19).

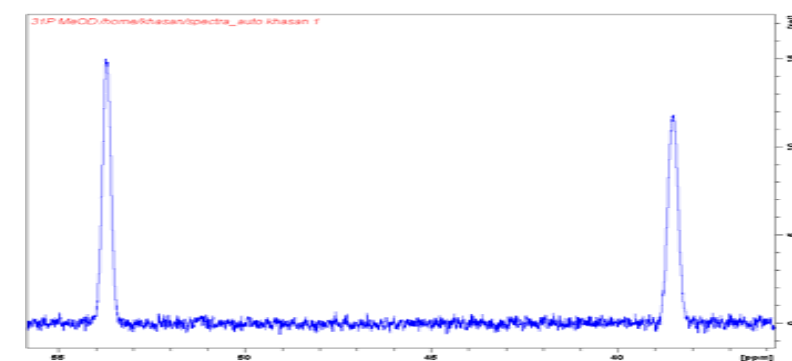


Рис. 19. ^{31}P { ^1H } ЯМР спектр соединения **41** (CH_3OD , 161.97 МГц)

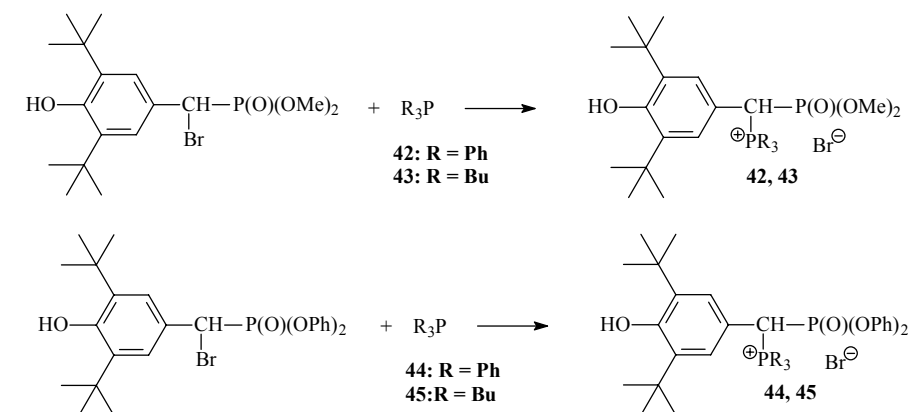
Таким образом, побочные продукты бромирования, присутствующие в исходном бромопроизводном, не мешают получать ЧФС на основе этого соединения.

В табл. 10 представлена характеристика соединения **41**.

Таблица 10. Некоторые характеристики соединения **41**

№	Соединение	Т.пл., °С	δ_{P} , м.д.	$J_{\text{P-P}}$, Гц	Выход, %
41		147	53.69 38.50	3.8	70

Продукты бромирования фосфонатов **39** и **40** также были вовлечены в реакции с третичными фосфинами. Интересен тот факт, что скорость образования аддуктов этих реакций гораздо выше, чем в реакциях бромопроизводных фосфиноксида.



Структура синтезированного продукта подтверждена методом РСА (рис. 17).

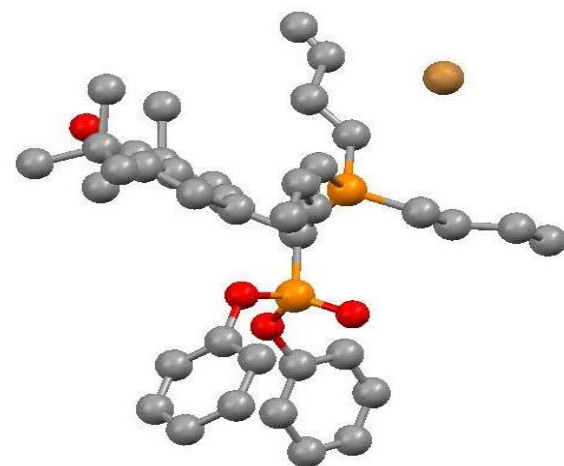
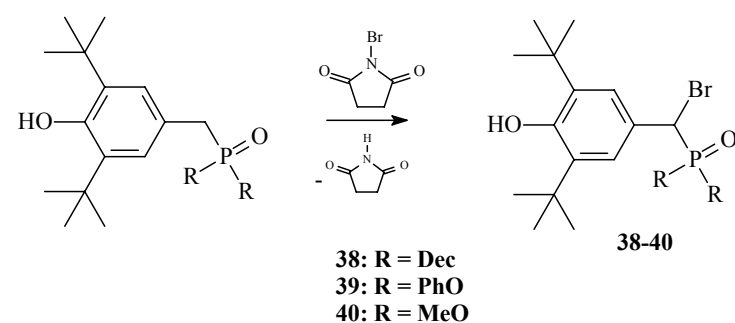


Рис. 17. Молекулярная структура соединения **37**

Однако, использованный метод бромирования фосфоната имеет ряд существенных недостатков и ограничений, снижающих выход целевых бромметилфосфонатов, для устранения которых нами был выбран другой вариант проведения бромирования, в котором в качестве бромирующего агента выступал N-бромсукцинимид. Таким образом, нами были получены продукты **38-40**.



Продукт **40** представляет светло-жёлтый порошок с $T_{пл}$ 115-116° С и сигналом в ^{31}P ЯМР спектре в виде мультиплета с центром при 21.03 м.д. (рис 18).

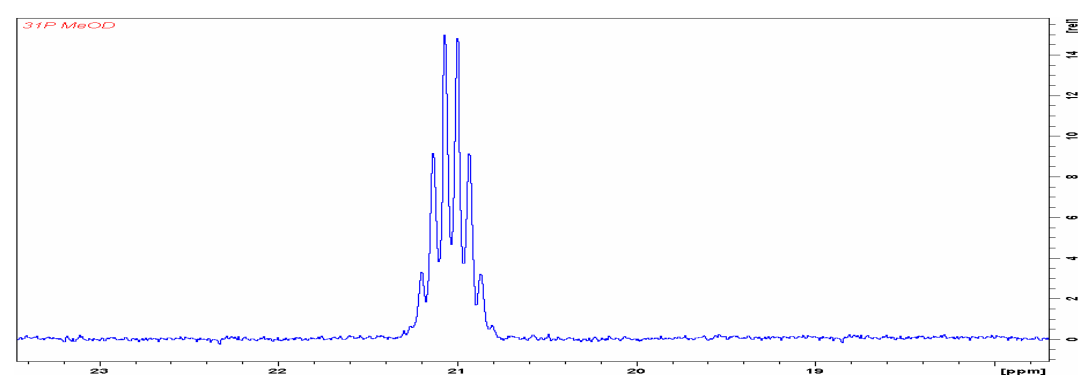


Рис. 18. ^{31}P ЯМР спектр (без развязки от протонов) соединения **40** (CH_3OD , 161.97 МГц)

Бромирование соединений **16** и **23** проводилась аналогичным образом с образованием продуктов **38** и **39**.

Схема 1. Синтез фосфониевых солей **3-8**

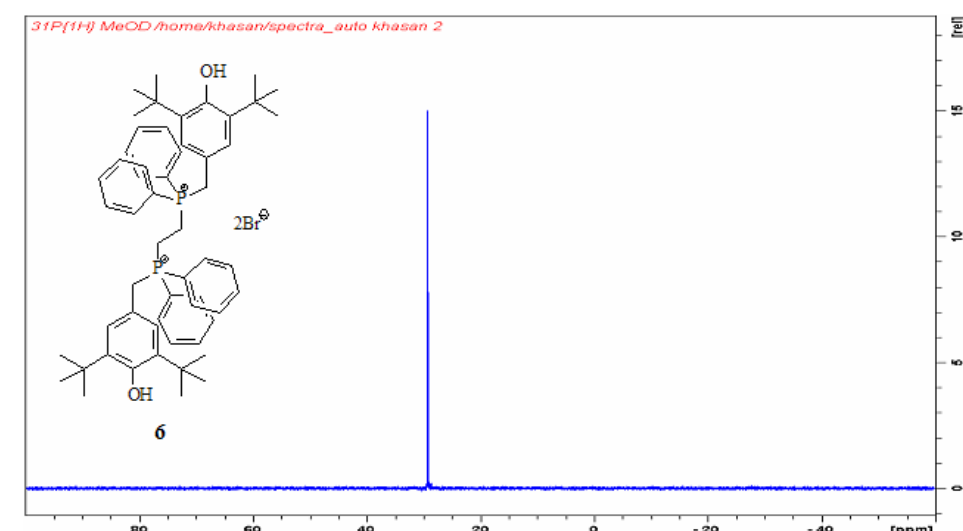
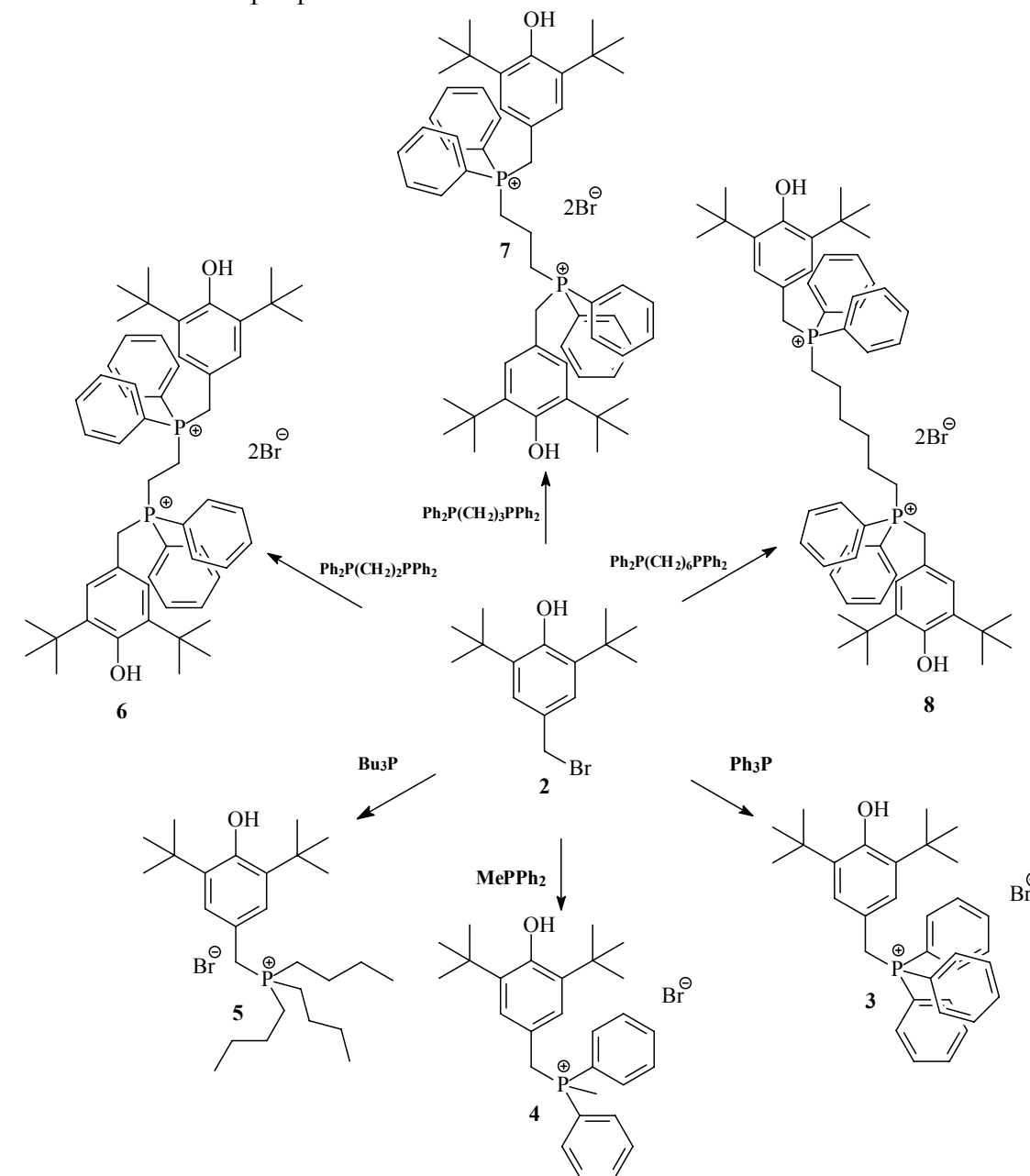


Рис. 1. $^{31}P \{^1H\}$ ЯМР спектр соединения **6** (CH_3OD , 161.97 МГц)

В спектрах ¹H ЯМР полученных соединений присутствуют сигналы всех протонов. Так, в спектре ПМР соединения **3** (рис. 2) фиксируется синглет протонов *трет*-бутильных групп в области 2.58 м.д., дублет с константой J_{P-H} = 13.67 Гц в области 5.93 м.д. протонов метиленовой группы, дублет с константой J_{P-H} = 2.65 Гц в области 8.09 м.д. *мета*-протонов фенольного кольца, синглет в области 7 м.д. протона гидроксильной группы и мультиплеты протонов фенильных групп у атома фосфора в области от 8.7 до 9.3 м.д.

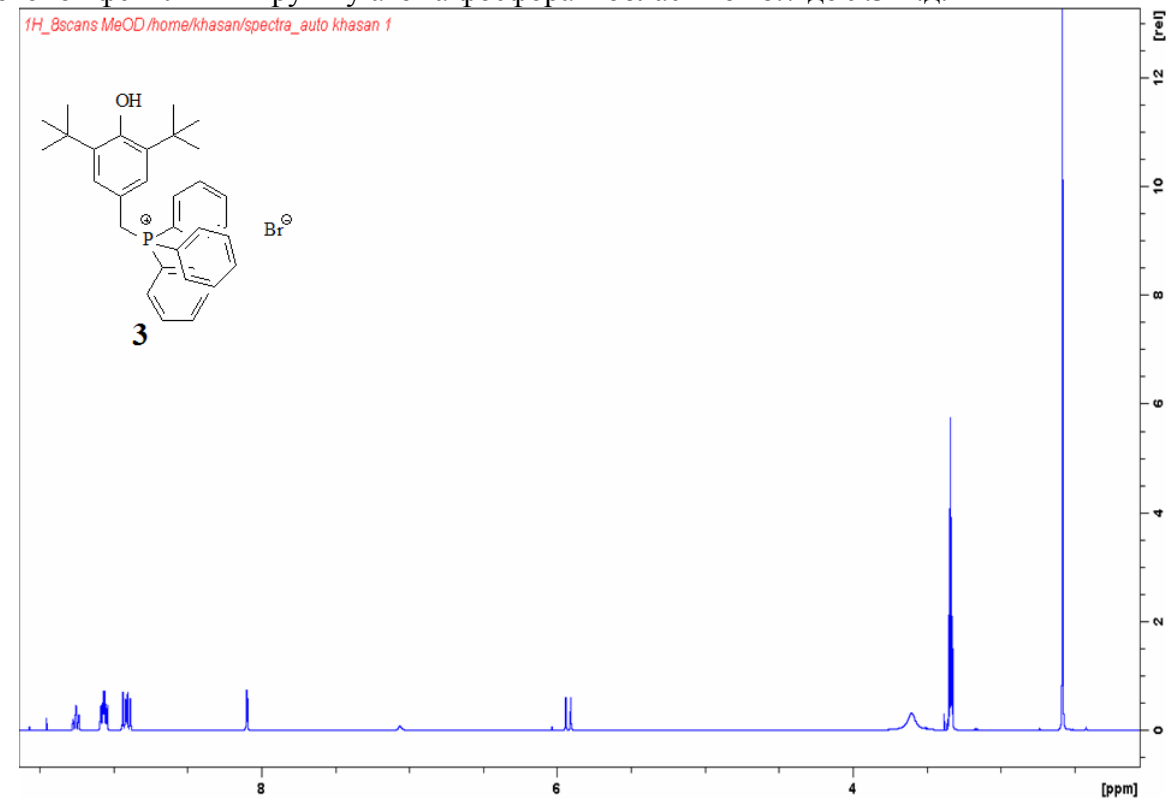
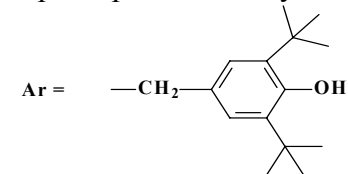


Рис. 2. ¹H ЯМР спектр фосфониевой соли **3** (CH₃OD, 400 MHz)

Основные характеристики полученных солей представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики полученных солей **3-8**



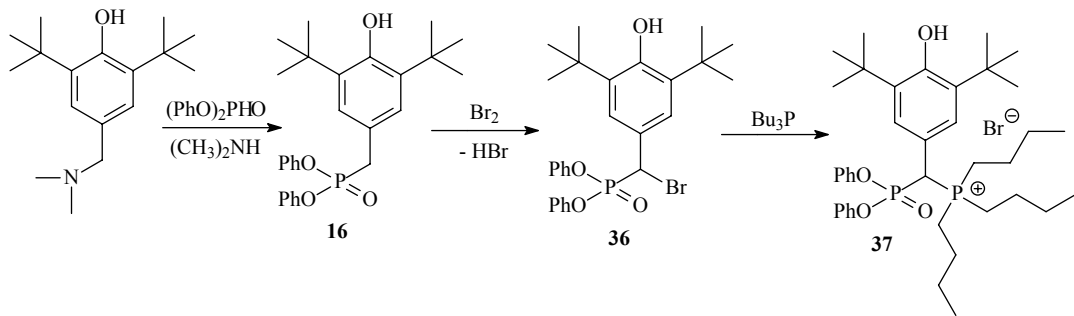
№	Соединение	Т.пл., °С	δ _P , м.д.	Выход, %
3.	Ph ₃ P ⁺ -Ar Br ⁻	225 (разл.)	23.4	95
4.	MePh ₂ P ⁺ -Ar Br ⁻	242 (разл.)	23.2	98
5.	Bu ₃ P ⁺ -Ar Br ⁻	188 (разл.)	33.4	98
6.	Ar-(Ph ₂)P ⁺ -(CH ₂) ₂ -P ⁺ (Ph ₂)-Ar 2Br ⁻	195 (разл.)	29.2	90
7.	Ar-(Ph ₂)P ⁺ -(CH ₂) ₃ -P ⁺ (Ph ₂)-Ar 2Br ⁻	215 (разл.)	24.9	87

На рис. 15 представлена молекулярная структура продукта **33**, которая помимо прочего свидетельствует о наличии молекул этилового спирта, которые служат своеобразным мостиком при образовании межмолекулярной водородной связи между фенольным гидроксилом и фосфорильной группой.

3. Синтез четвертичных фосфониевых солей с двумя различными атомами фосфора

Представлялось интересным изучение влияния на бактерицидную, антимикотическую и антиоксидантную активность наличие в молекуле фосфорсодержащего пространственно-затрудненного фенола не только фосфониевой, но и фосфонатной группы. С этой целью была синтезирована фосфониевая соль **37**, содержащая одновременно фосфониевый и фосфонатный атомы фосфора.

Синтез соединения **37** осуществлялся в соответствии со схемой:



В табл. 9 представлена характеристика соединения **37**.

Таблица 9. Характеристика соединения **37**

№	Соединение	Т.пл., °С	δ _P , м.д. ² J _{P-P} , Гц	Выход, %
37.		230 (разл.)	11.0 и 36.5 6.86	86

На рис 16. представлен ³¹P ЯМР спектр полученного соединения **37**.

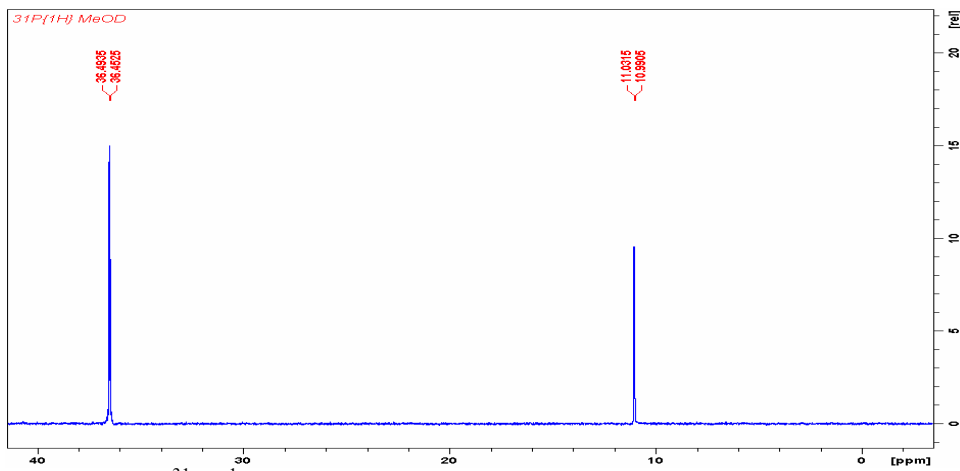


Рис. 16. ³¹P {¹H} ЯМР спектр (CH₃OD, 161.97 MHz) соединения **37**

Таблица 8. Некоторые характеристики синтезированных илидов **30-35**

Соединение	Т.пл., °С	ν C=CH см-1	ν P(O) см-1	ν P-O-C см-1	ν OH см-1	Выход, %
30	179 (разл.)	1590	1159	1026, 1050	3186, 3630	90
31	158 (разл.)	1590	1158	1026, 1051	3184, 3629	87
32	145 (разл.)	1589	1158	1032, 1043	3211, 3640	91
33	173 (разл.)	1591	1211	1025, 1232	3386, 3636	89
34	145 (разл.)	1590	1196	1025, 1233	3383, 3634	92
35	180 (разл.)	1590	1201	1025, 1235	3381, 3632	90

В ИК спектрах изучаемых соединений фиксируются полосы поглощения как свободного гидроксила в области $3630 - 3640 \text{ см}^{-1}$, так и связанного водородной связью – в области 3400 см^{-1} (рис. 14).

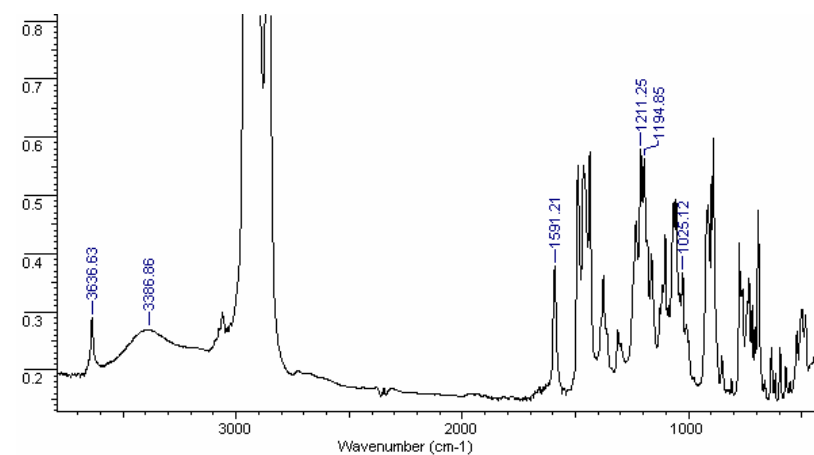


Рис. 14. ИК спектр в вазелиновом масле соединения **33**

При проведении реакции **19** с 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном в минимальном количестве этилового спирта удаётся вырастить кристаллы, пригодные для РСА.

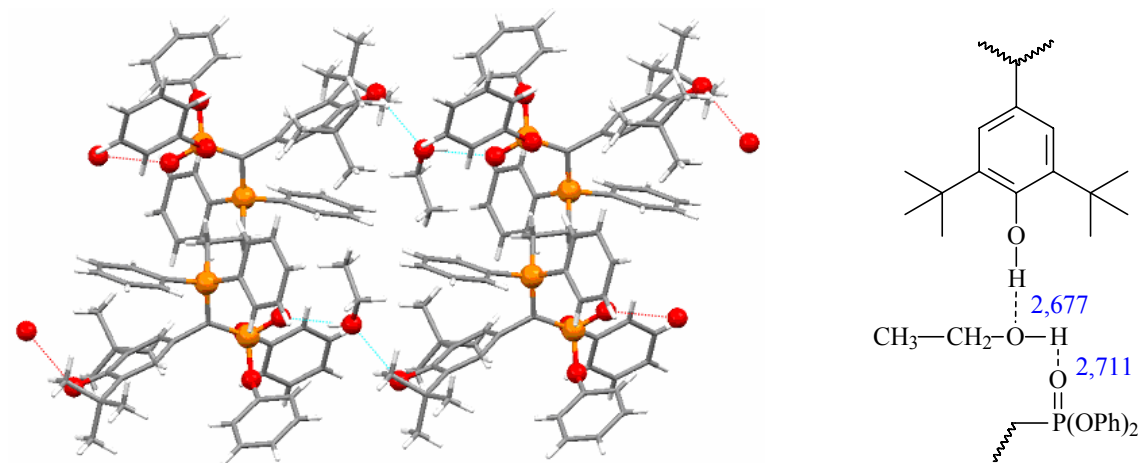


Рис. 15. Молекулярная структура илида **33** и межмолекулярная водородная связь

8.	$\text{Ar}-(\text{Ph}_2)\text{P}^+-\text{(CH}_2\text{)}_6\text{-P}^+(\text{Ph}_2\text{)-Ar } 2\text{Br}^-$	162 (разл.)	25.4	90
-----------	--	----------------	------	----

На рисунке 3 представлен результат рентгеноструктурного анализа соединения 6.

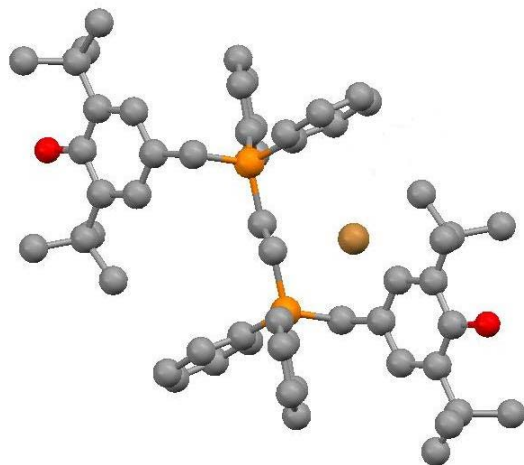


Рис 3. Молекулярная структура соединения 6.

1.2. Биологическая активность четвертичных фосфониевых солей на основе 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилбромидов и третичных фосфинов.

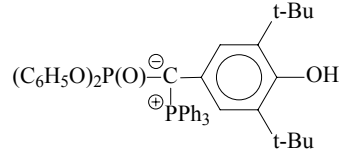
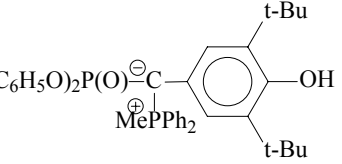
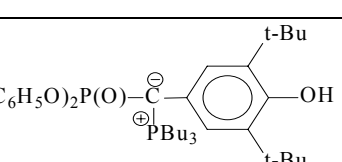
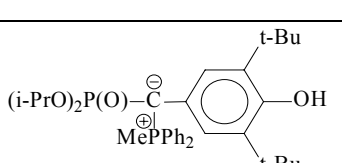
Следующим этапом работы явилось изучение бактерицидной и фунгицидной активности синтезированных фосфониевых солей 3-7. Результаты проведенного исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Биологическая активность солей 3-7 (1% растворы в этаноле)

Соединение	Величина зоны задержки роста, d (мм)				
	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella p.B</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{Ar}^-\text{Br}^-$ (3)	18	16	16	43	46
$\text{MePh}_2\text{P}^+-\text{Ar}^-\text{Br}^-$ (4)	15	-	8	45	48
$\text{Bu}_3\text{P}^+-\text{Ar}^-\text{Br}^-$ (5)	9	-	-	45	35
$\text{Ar}-(\text{Ph}_2\text{P}^+-\text{CH}_2)_2-\text{P}^+(\text{Ph}_2)-\text{Ar}^- 2\text{Br}^-$ (6)	17	-	7	32	25
$\text{Ar}-(\text{Ph}_2\text{P}^+-\text{CH}_2)_3-\text{P}^+(\text{Ph}_2)-\text{Ar}^- 2\text{Br}^-$ (7)	19	-	11	25	25
Контроль					
Ампициллин/сульбактам (10/10 мкг)	16	16	15	-	-
Пенициллин (10 ЕД)	-	-	-	29	-
Хлоргексидин (0.05%)	19	18	15	22	16

Из представленных в табл.2 результатов видно, что 1% растворы соединений 3-7 в этиловом спирте проявляют высокую антибактериальную и антимикотическую активность, что делает их весьма перспективными для дальнейшего использования в качестве дезинфицирующих и лекарственных средств.

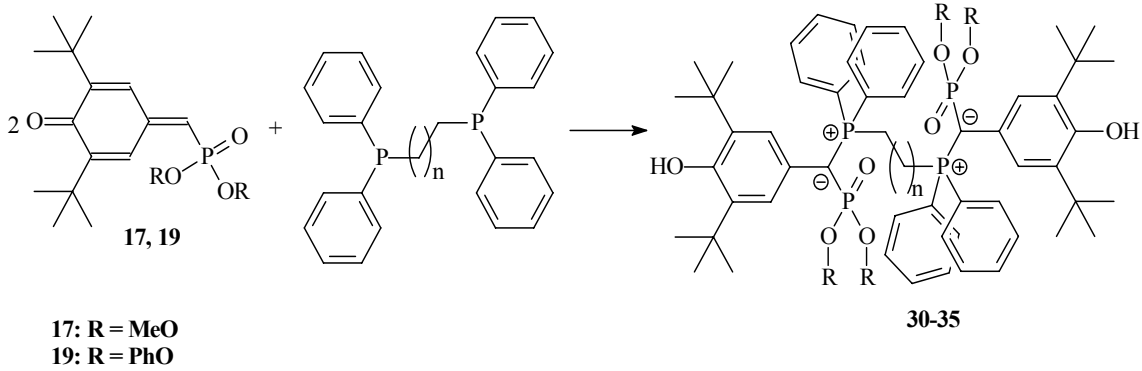
Таблица 7. Некоторые характеристики соединений 26 – 29

Соединение	Т.пл, °C	δ _P , м.д	² J _{P-P} , Гц	ν _{P(O)} , см ⁻¹	ν _{OH} , см ⁻¹
 26	178.8	24.1 и 9.0	7.56	1209	3454
 27	173.1	23.0 и 9.5	8.20	1199	3286
 28	164.0	34.1 и 9.7	7.61	1205	3301
 29	160.1	23.5 и 12.7	6.92	1201	3284

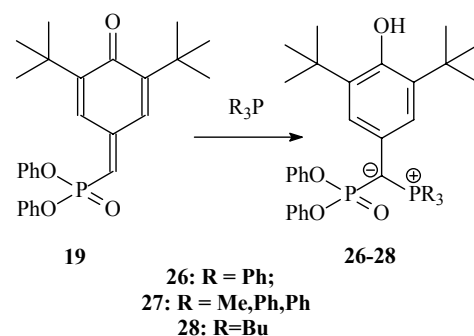
2.2.3. Взаимодействие фосфорилированных метилехинонов с бисфосфинами

В продолжение проводимых исследований нами изучено взаимодействие фосфорилированных метилехинонов 17 и 19 с рядом бисфосфинов.

Реакция в среде бензола при нагревании в течение нескольких минут протекает с образованием окрашенных кристаллических продуктов, характеристики которых представлены в табл. 8.



R	n=1	n=2	n=5
Me	30	31	32
Ph	33	34	35



Так, реакция фосфорилированного метиленихинона **19** с трифенилфосфином в эфире при комнатной температуре протекает в течение трёх дней с образованием зелёного кристаллического продукта **26** с $T_{\text{пл.}}$ 178.8 °C. В спектре ^{31}P ЯМР изучаемого соединения фиксируются 2 дублета в области 24 м.д. и 9 м.д., с соответствующими константами спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{P-P}}$ около 8 Гц, отнесенные, соответственно, к фосфониевому и фосфонатному атомам фосфора. Результаты РСА (рис. 13) подтверждают образование фосфорного илида.

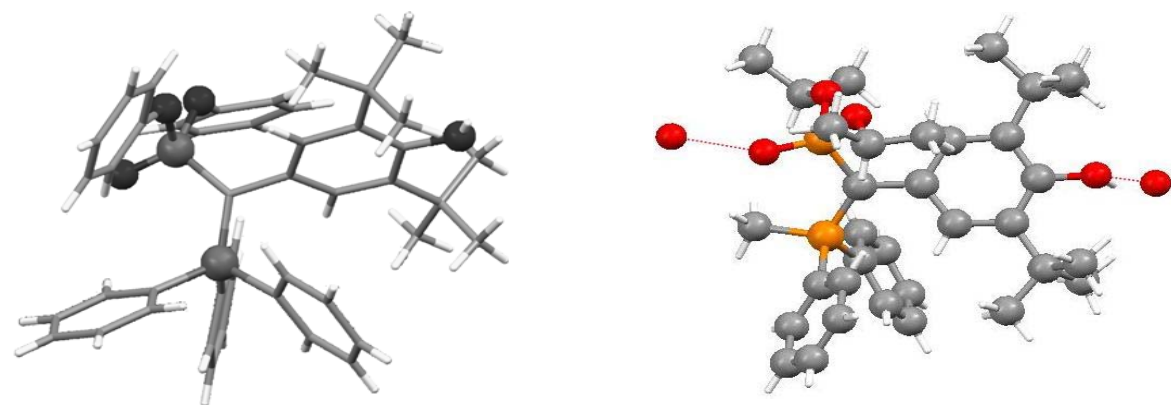
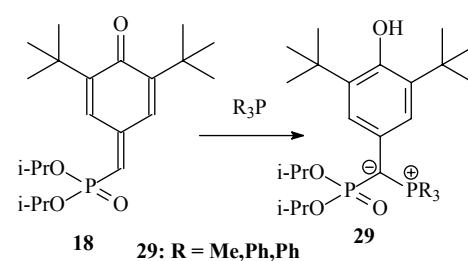


Рис. 13. Молекулярные структуры илидов **26** и **29**

Реакция фосфорилированного метиленихинона **18** с метилдифенилфосфином в тех же условиях протекает значительно быстрее. В данной реакции образуется светло-розовый порошкообразный продукт **27** с $T_{\text{пл.}}$ 173.1°C.



Аналогичным образом были получены продукты **28** и **29**.

Основные характеристики синтезированных илидов **26-29** представлены в табл. 7. На рис. 13 представлена молекулярная структура соединения **29**.

Интересным является и тот факт, что все синтезированные соединения одновременно проявляют, как бактерицидную, так и противогрибковую активность, что не характерно для большинства известных и используемых в настоящее время в медицинской практике препаратов.

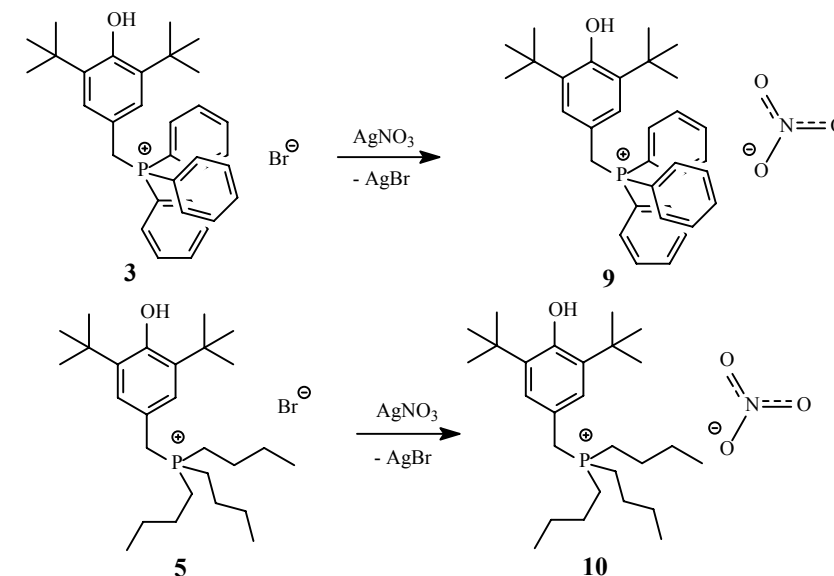
На основании проведённых исследований фосфониевой соли **3**, показавших его высокую активность в отношении патогенной микрофлоры, было предложено использование этого соединения для местного лечения воспалительных процессов.

На кафедре фармации Казанского государственного медицинского университета под руководством профессора С.Н. Егоровой были разработаны состав и технология производства ветеринарной лекарственной формы - «шипучих» суппозиториев, содержащих в качестве активного компонента соединение **3**.

1.3. Реакция анионного обмена четвертичных фосфониевых солей на основе 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилбромид и третичных фосфинов

С целью повышения растворимости и, возможно, биологической активности синтезированных фосфониевых солей в смеси этиловый спирт/вода было решено перевести соли **3** и **5** из бромидов в нитраты, действием раствора нитрата серебра.

Реакция анионного обмена в этиловом спирте при комнатной температуре протекает легко, давая практически количественные выходы бесцветных кристаллических продуктов, ^1H и ^{31}P ЯМР спектры которых идентичны спектрам исходных соединений.



Характеристики полученных нитратов представлены в табл. 3. Рентгеноструктурный анализ данных соединений не только подтверждает факт протекания реакции анионного обмена, но и свидетельствует о наличии водородной связи между водородом фенольного гидроксила и отрицательно заряженным кислородом нитрат-аниона.

Результаты РСА представлены на рис. 4.

Основные характеристики синтезированных нитратов представлены в табл. 3.

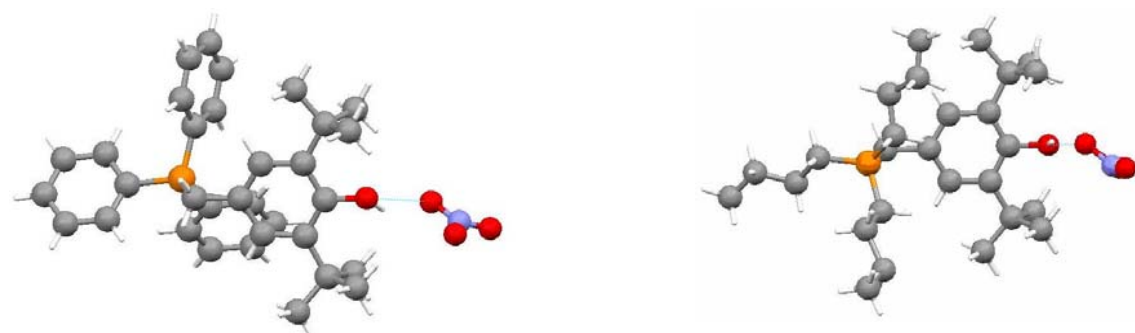
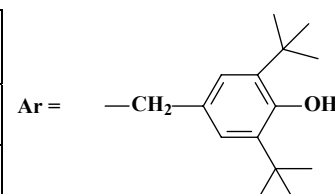


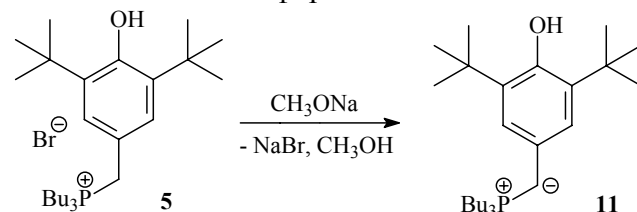
Рис. 4. Молекулярные структуры соединений **9** и **10**

Таблица 3. Основные характеристики соединений **9** и **10**

№	Соединение	T _{пл} , °C	δ _P , м.д.	Выход, %
9.	Ph ₃ P ⁺ -Ar NO ₃ ⁻	180 (разл.)	23.4	95
10.	Bu ₃ P ⁺ -Ar NO ₃ ⁻	192 (разл.)	33.3	96



Ранее сообщалось о возможности синтеза фосфорного илида **11** из фосфониевой соли **5**, путём обработки последней раствором метилата натрия в среде метилового спирта. Мы решили повторить данный эксперимент, с целью дальнейшего изучения химических свойств образующегося илида **11**. Также сообщалось, что соединение **11** в среде полярного растворителя может находиться в бетаиновой форме.



Условия проведения реакции были несущественно видоизменены, что позволило нам получить продукт в виде кристаллов, пригодных для РСА. Результат рентгеноструктурного анализа показал, что в данной реакции образуется фенолятный фосфабетаин (рис.5).

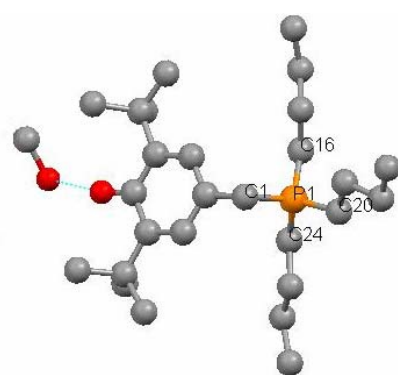
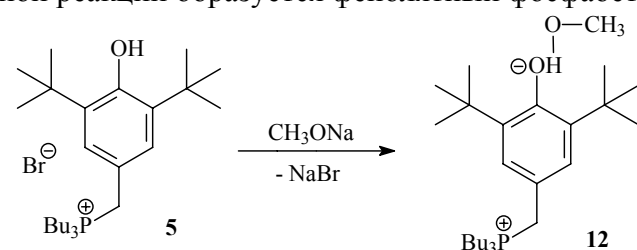


Рис.5. Молекулярная структура и водородная связь в соединении **12**

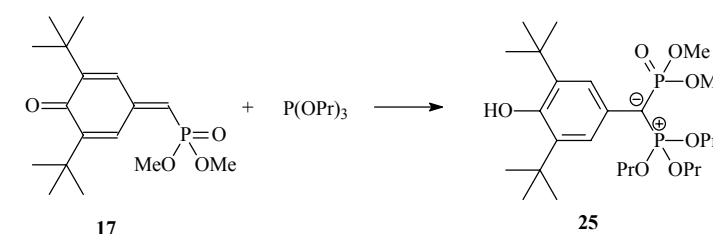
2.2. Фосфорилированные метиленихины в реакциях с производными трехвалентного фосфора

Следующим этапом работы стало вовлечение фосфорилированных метиленихинов в реакции с различными соединениями трехвалентного фосфора.

2.2.1. Взаимодействие фосфорилированного метиленихинона с трипропилфосфитом

Ранее было показано, что фосфорилированные метиленихины реагируют с третичными фосфитами с образованием кристаллических продуктов, которым приписывалась илидная структура. Мы изучили эту реакцию, как модельную, с целью проведения дальнейших исследований в области взаимодействия фосфорилированных метиленихинов с другими соединениями трёхкоординированного фосфора.

Фосфорилированный метиленихинон **17** взаимодействует с трипропилфосфитом в среде бензола при комнатной температуре в течение трёх дней с образованием крупных прозрачных кристаллов с температурой плавления 162°C.



Результаты РСА для соединения **25** подтверждают образование илида (рис. 12).

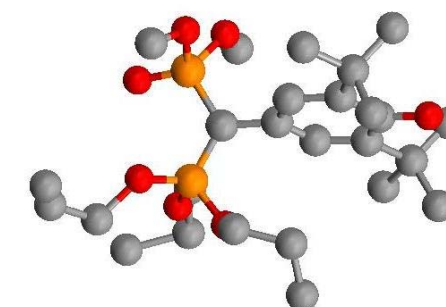
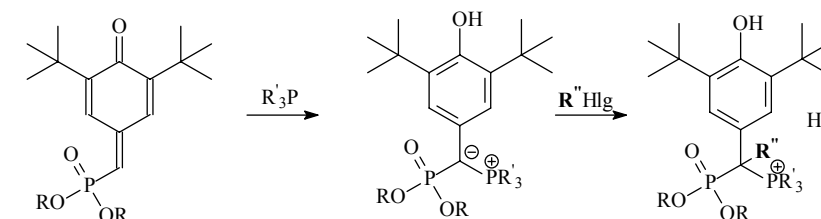


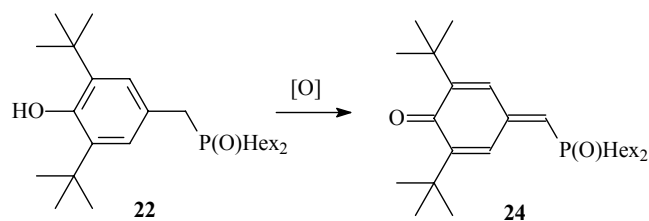
Рис. 12. Молекулярная структура соединения **25**

2.2.2. Взаимодействие фосфорилированных метиленихинов с третичными фосфинами

С целью получения фосфорных илидов – потенциальных исходных соединений для синтеза четвертичных фосфониевых солей с двумя различными атомами фосфора фосфорилированные метиленихины вовлекались в реакции с третичными фосфинами.



Реакции присоединения фосфинов к фосфорилированным метиленихинонам при комнатной температуре протекают легко и с хорошим выходом.



Окисление производилось вышеописанным методом и, после трёхчасового перемешивания бензольного раствора **22** с раствором гексацианоферрата калия в щелочной среде, выделен светло-жёлтый продукт с $T_{пл}$ 114-115°C и δ_P 48.85 м.д. (рис. 10).

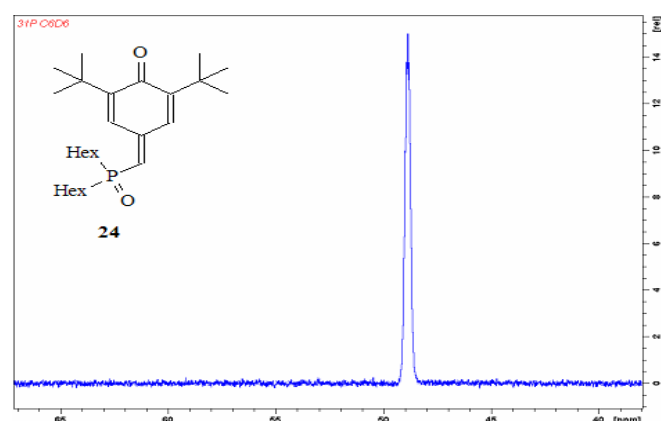


Рис. 10. ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр соединения **24** (C_6D_6 , 161.97 МГц)

В ИК спектре соединения **24** присутствует полоса поглощения карбонильной группы в области 1626 см^{-1} , фрагмента $\text{C}=\text{CH}$ – 1585 см^{-1} , и фосфорильной группы – 1254 см^{-1} , а также отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы.

В спектре ПМР (рис. 11) присутствуют дублеты *мета*-протонов хиноидного кольца 6.71 и 9.11 м.д., с константой $^4J_{\text{P-H}}=2.30\text{ Гц}$, дублет метилиденового протона 5.56 м.д., $^2J_{\text{P-H}}=21.96\text{ Гц}$ а также два синглета *трет*-бутильных групп в области сильных полей – 1.47 и 1.38 м.д.

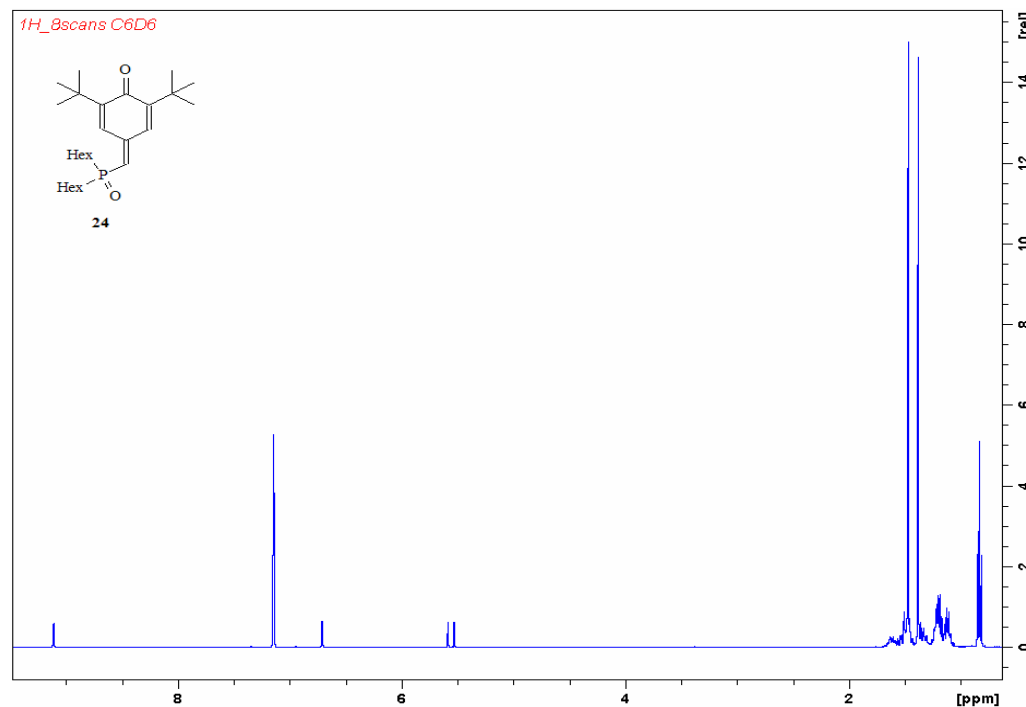
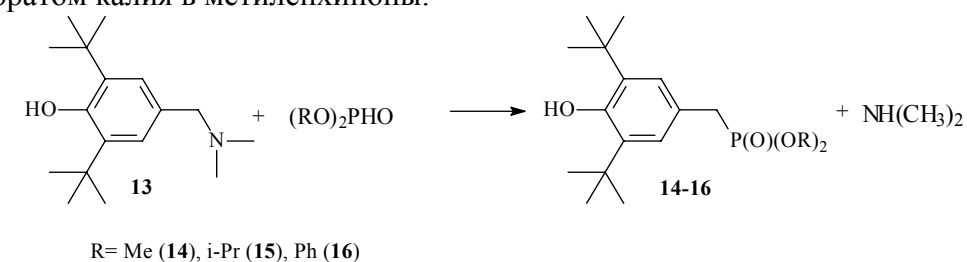


Рис. 11. ^1H ЯМР спектр соединения **24** (C_6D_6 , 400 МГц)

2. Синтез и свойства фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов и фосфорилированных метиленхинонов

2.1. Синтез фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов и фосфорилированных метиленхинонов

Синтез фосфорилированных метиленхинонов осуществлялся в две стадии. На первой стадии взаимодействием фосфористой кислоты с N,N-диметил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)амином **13** в расплаве были получены фосфорилированные пространственно-затрудненные фенолы, которые впоследствии окислялись гексацианоферратом калия в метиленхиноны.



Синтезированные фосфонаты **14-16** представляют собой бесцветные кристаллические продукты, температуры плавления которых, совпадают с указанными в литературе. Строение соединения **16** подтверждено методом РСА (рис.6).

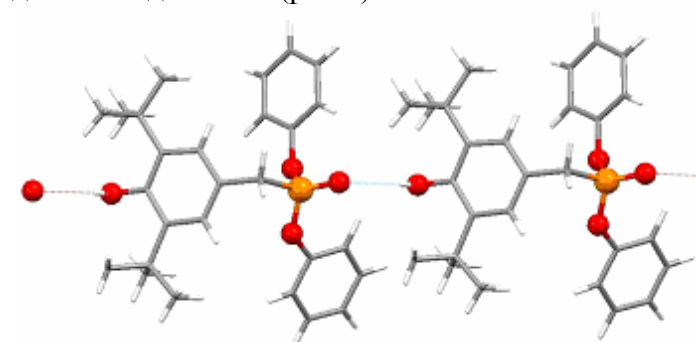
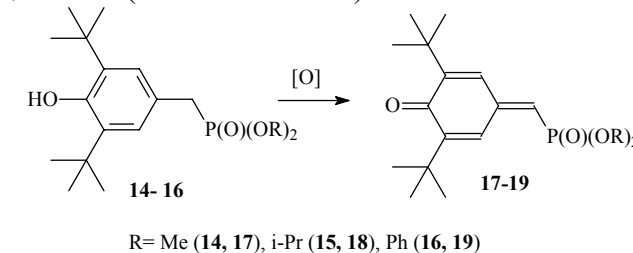


Рис. 6. Молекулярная структура продукта **16**

Далее, полученные фосфонаты окислялись в фосфорилированные 2,6-ди-трет-бутил-4-метилен-2,5-циклогексадиеноны (метиленхиноны).



Соединения **17-19** представляют собой порошкообразные продукты от жёлтого до бурого цвета. Их строение подтверждено с помощью спектральных методов, состав – элементным анализом. Например, в спектре ПМР соединения **17** (рис. 7) присутствуют сигналы *мета*-протонов хиноидного кольца 6.32 и 8.21 м.д., дублет метилиденового протона 5.52, а также два синглета *трет*-бутильных групп в области сильных полей (1.11 и 1.21) и дублет протонов метоксильных групп в области 3.19 м.д.

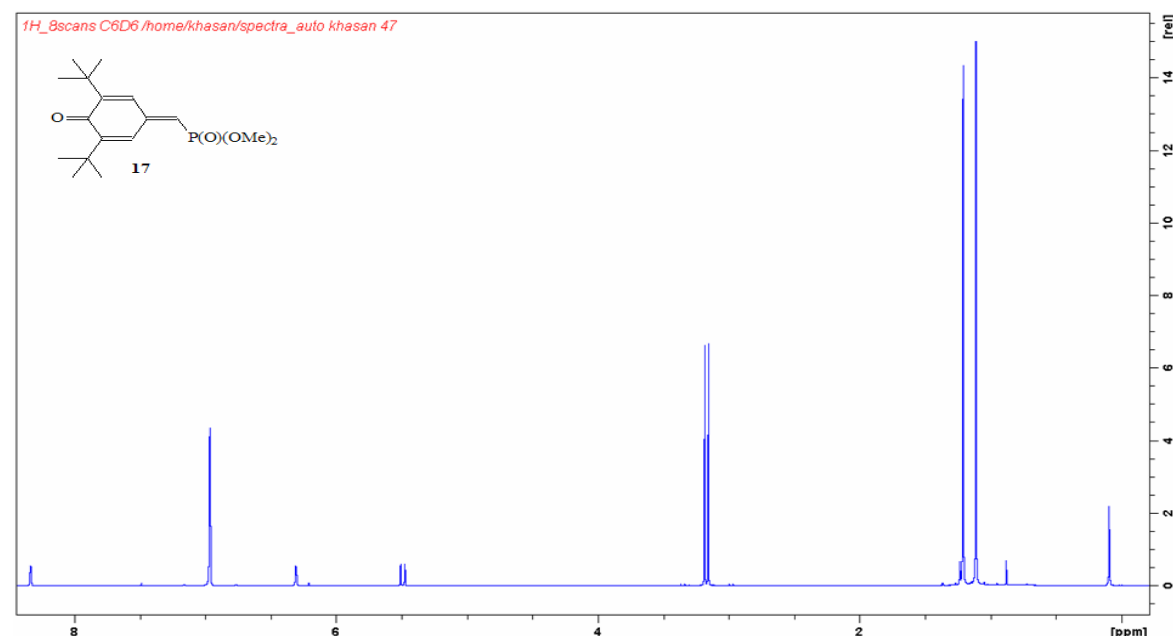


Рис. 7. ^1H ЯМР спектр метиленихинона **17** (C_6D_6 , 400 МГц)

В ИК-спектрах соединений **17-19** наблюдаются полосы поглощения фосфорильной группы в области 1250 см^{-1} и сопряженной карбонильной группы $1620\text{-}1640\text{ см}^{-1}$, а также отсутствует сигнал поглощения гидроксильной группы в области 3150 см^{-1} .

В ^{31}P ЯМР спектрах соединений **17-19** фиксируется один сигнал в характерной для фосфонатов области. На рис 8 в качестве примера представлен ^{31}P ЯМР спектр метиленихинона **19**.

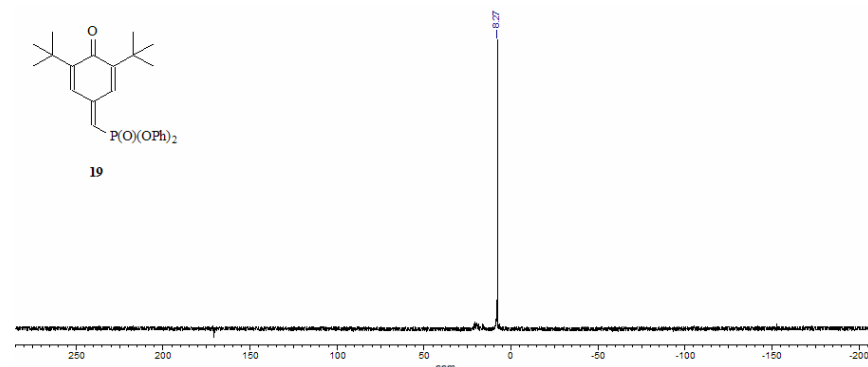


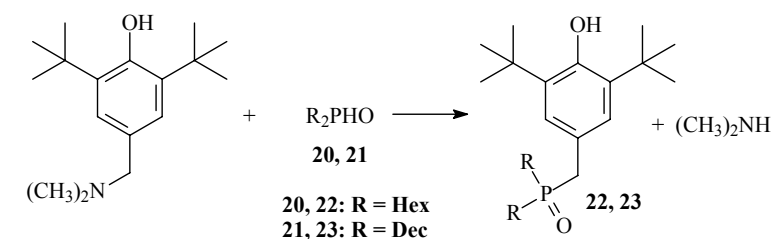
Рис. 8. ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр метиленихинона **19** (C_6D_6 , 161.97 МГц)

Основные характеристики синтезированных метиленихинонов представлены в табл 4.

Таблица 4. Некоторые характеристики синтезированных метиленихинонов

Соединение	Т.пл, °С	δ_{P} , м.д.	$\nu_{\text{P=O}}$, см^{-1}	Элементный анализ	
				$\text{C}_{\text{найд.}}/\text{C}_{\text{вычисл.}}$	$\text{H}_{\text{найд.}}/\text{H}_{\text{вычисл.}}$
17	105-107 оранжевый порошок	18.3	1249	62.58/62.56	8.36/8.34
18	78-80 бурый порошок	15.3	1245	66.01/65.95	9.27/9.22
19	100-101 жёлтый порошок	8.3	1249	72.03/72.00	6.91/6.89

Далее, реакцией нуклеофильного замещения с участием дигексил- и дидецилфосфинистой кислот **20** и **21** были синтезированы фосфорилированные фенолы **22** и **23**.



Некоторые характеристики синтезированных продуктов представлены в табл. 5.

Таблица 5. Некоторые характеристики соединений **22** и **23**.

Соединение	Т.пл. °С	δ_{P} , м.д., C_6D_6	Выход, %
22	82-83	55.6	97.5
23	74-75	56.6	91

Структура синтезированных соединений доказывалась комплексом спектральных методов. На рис. 9 представлены спектры ^{31}P ЯМР синтезированных соединений.

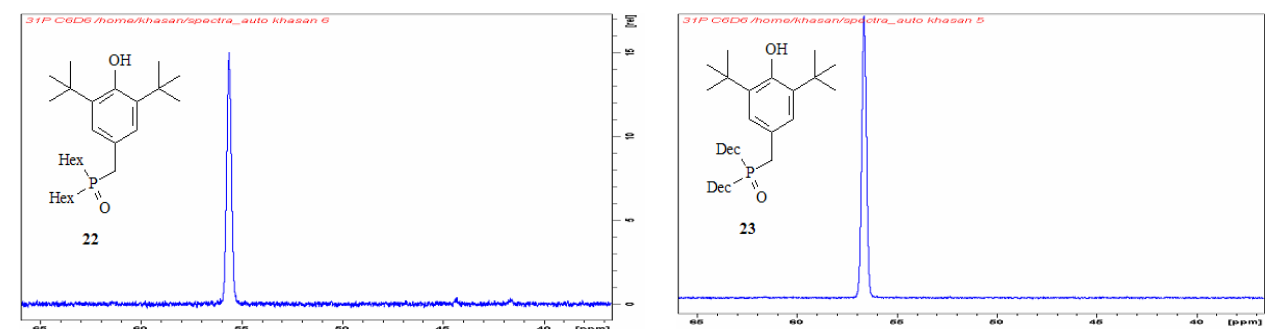


Рис 9. ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектры **22** и **23** (C_6D_6 , 161.97 МГц)

В табл. 6 представлены основные сигналы протонов и константы спин-спинового взаимодействия.

Таблица 6. Основные сигналы протонов в спектре ^1H ЯМР соединений **22** и **23**

Соединение	δ_{H} , м.д. 	δ_{H} , м.д., $J_{\text{H-H}}$, Гц. 	δ_{H} , м.д., $J_{\text{P-H}}$, Гц. 	δ_{H} , м.д., -O-H
22	1.45 (s)	7.22 (d), 2.09	2.85 (d), 13.98	5.30 (s)
23	1.52 (s)	7.20 (d), 1.99	2.90 (d), 14.40	5.98 (s)

Следующим этапом изучения свойств синтезированных соединений явилось окисление 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[(дигексилфосфорил)метил]фенола **22** в соответствующий метиленихинон **24**.